

Synthesen biologisch wichtiger Kohlenhydrate, 3¹⁾

Sehr einfache Synthese von DL-Amicetose

Ingolf Dyong* und Norbert Jersch

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
D-4400 Münster, Orléans-Ring 23

Eingegangen am 14. Juli 1975

Sorbinsäure (1) reagiert mit Peressigsäure zur 4,5-Epoxy-DL-threo-hex-2-ensäure (2)*, die nach Ringöffnung zur 2,3,6-Tridesoxy-DL-erythro-hex-2-ensäure (3) und Hydrierung zur 2,3,6-Tridesoxy-hexonsäure 4 das Amicetonolacton (5) liefert. Reduktion von 5 mit Diisobutylaluminiumhydrid führt zum Anomerengemisch des pyranoiden und furanoiden Antibiotikumzuckers DL-Amicetose (2,3,6-Tridesoxy-erythro-hexose) (6).

Syntheses of Biologically Important Carbohydrates, 3¹⁾

Very Simple Synthesis of DL-Amicetose

Sorbic acid (1) reacts with peracetic acid to form 4,5-epoxy-DL-threo-hex-2-enic acid (2)*. Ring fission yields 2,3,6-trideoxy-DL-erythro-hex-2-enoic acid (3) which after hydrogenation to 2,3,6-trideoxy hexonic acid 4 forms the amicetonolactone (5). Reduction of 5 by diisobutyl aluminium hydride gives an anomeric mixture of the furanoic and pyranic antibiotic sugar DL-amicetose (2,3,6-trideoxy-erythro-hexose) (6).

Amicetose (2,3,6-Tridesoxy-erythro-hexose) (6) ist wegen ihres Vorkommens in Antibiotika aus Stämmen der Gattung *Streptomyces* schon mehrfach das Ziel synthetischer Arbeiten gewesen.

Die erste Synthese der nativen D-Form stammt von Stevens, Blumbergs und Wood²⁾, die die 6-Desoxygruppe über den 6-O-Tosyl- und 6-Desoxy-6-jod-Rest in Äthyl-2,3-didesoxy- α -D-erythro-hexopyranosid (aus Triacetylglucal) einführten. Albano und Horton³⁾ hydrierten Methyl-4,6-O-benzyliden- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid und erhielten mit Hilfe der Hanessian-Methode das 4-O-Benzoyl-6-desoxy-6-brom-Derivat. Nach Substitution von Brom durch Jod wurde dieses reaktiv entfernt. Die Synthese der L-Form von Brimacombe, Doner und Rollins⁴⁾ ist mit der des D-Isomeren von Stevens et al.²⁾ vergleichbar, aber einfacher, da die 6-Desoxygruppe im Ausgangsprodukt vorgegeben ist: 3,4-Di-O-acetyl-L-rhamnal wurde mit Bortrifluorid und Methanol zu Methyl-4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-erythro-hex-2-enopyranosid umgelagert, das nach

*1) *Anm. b. d. Korr.* (15. 1. 1975): Die Enantiomeren 2 lassen sich mit opt. akt. 1-Phenyläthylamin leicht trennen.

1) 2. Mittel.: R. Knollmann und I. Dyong, Chem. Ber. 108, 2021 (1975).

2) C. L. Stevens, P. Blumbergs und D. L. Wood, J. Amer. Chem. Soc. 86, 3592 (1964).

3) E. L. Albano und D. Horton, J. Org. Chem. 34, 3519 (1969).

4) J. S. Brimacombe, L. W. Doner und A. J. Rollins, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1972, 2977.

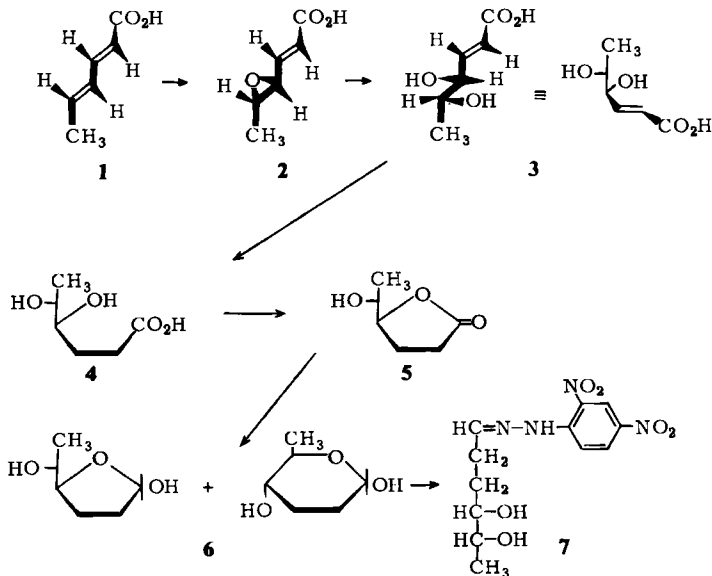
Hydrierung der Doppelbindung und Deacetylierung sofort das Methyl- α -L-amicetosid lieferte. Eine originelle und die wohl rationellste Synthese wurde von *Bethell* und *Ferrier*⁵⁾ entwickelt: 3-*O*-Benzoyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden-D-glucufuranose reagiert mit Äthanthiol und Trifluoressigsäure über eine Folge von Episulfonium- und Acyloxonium-Ionen zu Äthyl-4-*O*-benzoyl-2,3,6-tri-*S*-äthyl-1,2,3,6-tetrathio- α -D-mannopyranosid, das nach Debenzoylierung und Umglycosidierung durch reduktive Entschwefelung zum Methyl- α -D-amicetosid führte.

Limitierender Faktor bei den bisher bekannten Synthesen ist jedoch die mehr oder weniger aufwendige Bereitstellung der jeweiligen Ausgangsprodukte.

Gemeinsames Syntheseprinzip bei unseren Arbeiten über biologisch wichtige Desoxyzucker als Bausteine von Antibiotikamodellen ist die acyloxy-eliminierende Umlagerung von Onsäurediazoketonen⁶⁾. Parallel hierzu haben wir nach weiteren, möglichst rationellen Synthesewegen gesucht und in Sorbinsäure (*trans,trans*-Hexa-2,4-diensäure) (1) ein hervorragend geeignetes Substrat gefunden, das ungewöhnlich einfache Synthesen neutraler und basischer Desoxyaldosen erlaubt.

Synthese der DL-Amicetose

Frühere Versuche hatten ergeben, daß *trans*-4,5,6,7-Tetra-*O*-acetyl-D-*arabino*-hept-2-ensäure⁶⁾ mit Persäuren überhaupt nicht und ihr Methylester nur schwer zum Gemisch diastereomerer β -(1,2,3,4-Tetraacetoxy-D-*arabino*-butyl)glycidester führt⁷⁾. Ein ähnliches Verhalten fanden *Paulsen* und *Thiem*⁸⁾, deren 2-Enopyranosylphosphonate mit Persäuren ebenfalls nicht zu 2,3-Epoxiden reagierten. Wir gingen daher von der Annahme aus, daß auch in 1 die α -ständige Doppelbindung weder für eine elektrophile⁹⁾



5) G. S. Bethell und R. J. Ferrier, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1973, 1400.

6) I. Dyong und W. von der Heydt, Liebigs Ann. Chem. 735, 138 (1970).

7) I. Dyong und W. Hohenbrink, unveröffentl. Versuche.

8) H. Paulsen und J. Thiem, Chem. Ber. 106, 3850 (1973).

9) P. D. Bartlett, Rec. Chem. Prog. 11, 51 (1950).

noch eine nucleophile¹⁰⁾ Epoxidierung mit Persäuren genügend aktiviert ist. Die Doppelbindung in γ -Stellung von **1** sollte dagegen leicht zum 4,5-Epoxid reagieren¹¹⁾.

Erwartungsgemäß reagiert Sorbinsäure (**1**) mit überschüssiger 40proz. Peressigsäure in Eisessig/Äther nur an der γ -ständigen Doppelbindung zum Gemisch der enantiomeren Epoxide **2**^{12,*)}. Einfachster Strukturbeweis ist wieder¹⁾ das ¹H-NMR-Spektrum (100 MHz in CDCl₃) mit dem Dublett des 2-H bei $\delta = 6.06$ ppm ($J_{2,3} = 15.6$ Hz) und dem Doppeldublett von 3-H bei 6.76 ($J_{3,4} = 6.7$ Hz). Die sonst bei 2-Enonsäure-Derivaten gefundene Allylkopplung mit 4-H^{1,6)} tritt nicht auf. Die Öffnung des Epoxids in DL-*threo*-**2** gelingt mit verd. Säure. **2** enthält kein Strukturelement¹³⁾, das durch Nachbargruppeneffekt die normale, unter Inversion verlaufende *trans*-Öffnung des Epoxids behindern könnte. Die Dihydroxysäure **3** sollte also *erythro*-Konfiguration besitzen. Der Angriff des Nucleophils an C-4 oder C-5 von **2** erfolgt sicher regioselektiv. Für die Isomerenverteilung in **3** ist dies aber ohne Belang, da wegen *racem*-**2** auch die 2,3,6-Tridesoxy-*erythro*-hex-2-enonsäure (**3**) als Racemat vorliegen muß. Hydrierung von **3** führt zur 2,3,6-Tridesoxy-*erythro*-hexonsäure (**4**), die schon bei der Aufarbeitung teilweise zum γ -Lacton **5** reagiert ($\nu_{C=O} = 1765$ cm⁻¹¹⁴⁾). Reduktion von **5** mit Diisobutylaluminiumhydrid liefert die Amicetose (**6**). Ihr 2,4-Dinitrophenylhydrazon **7** besitzt den gleichen Schmelzpunkt (151–153°C) wie das mehrfach beschriebene DNP-Derivat der 2,3,6-Tridesoxy-D- oder -L-*erythro*-hexose^{2-4, 15)} und ist – wie erwartet – optisch inaktiv.

Sofern Amicetose als *N*- oder *O*-Glycosid in Antibiotika wie Amicetin¹⁶⁾ oder Axenomycin B¹⁷⁾ vorkommt, besitzt sie wahrscheinlich pyranoide Struktur, obwohl ein direkter Beweis u. W. noch fehlt. Kombinierte GC/MS-Untersuchungen an L-Rhodinose¹⁾ hatten gezeigt, daß dieser 2,3,6-Tridesoxyzucker als Gemisch anomerer Pyranosen und Furanosen vorliegt. Die aus Analogie gewählte, ausschließliche Formulierung der freien Amicetose als Pyranose¹⁶⁾ schien daher fraglich. GC/MS-Untersuchungen am trimethylsilylierten Syntheseprodukt **6** lieferten wieder vier Komponenten mit je zwei übereinstimmenden Fragmentierungen. Nur die beiden ersten Komponenten bilden mit hoher Intensität Ionen mit $m/e = 159$ (E₁-Ion der α/β -furanoiden TMS-Amicetose nach Abspaltung der Seitenkette). In der dritten und vierten Komponente ist das für α/β -pyranoide Zucker charakteristische H₁-Ion mit $m/e = 116$ (H₂C=CH–OTMS⁺) der Basispeak.

Während bei Rhodinose das Verhältnis von Furanosen zu Pyranosen etwa 1.7:1 betrug¹⁾, sind bei Amicetose **6** die pyranoiden Ringisomeren bevorzugt. Dies ist verständlich, da bei Rhodinose in beiden alternativen Sesselkonformationen einer der Substitu-

¹⁰⁾ C. A. Bunton und G. J. Minkoff, J. Chem. Soc. 1949, 665.

¹¹⁾ In einigen älteren, schwer zugänglichen Arbeiten wird über die Synthese von 4,5-Epoxyhexensäure-Derivaten berichtet: ^{11a)} M. Hamada, J. Agric. Chem. Soc. Japan 16, 181 (1940) [C. A. 34, 5824 (1940)]. – ^{11b)} P. Heinänen, Ann. Acad. Sci. Fenn., Ser. A 49, Nr. 4, 112 (1938) [C. A. 32, 7893³ (1938)]. Über 4,5-Epoxyhex-2-ensäureester: M. S. Malinovskii, L. P. Glushko und N. J. Pokhodenko, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1974, 164 [C. A. 81, 3312m (1974)].

¹²⁾ Im Formelschema ist nur das L-*threo*-Isomere von **2** formuliert. Die Reaktion **1** \rightarrow D-*threo*-**2** ist gleichberechtigt. *) Siehe S. 896.

¹³⁾ R. E. Parker und N. S. Isaacs, Chem. Rev. 59, 737 (1959).

¹⁴⁾ S. A. Barker, E. J. Bourne, R. M. Pinkard und D. H. Whiffen, Chem. Ind. (London) 1958, 658.

¹⁵⁾ Schmp. des 2,4-Dinitrophenylhydrazons der Rhodinose (2,3,6-Tridesoxy-*threo*-hexose): 118 bis 121°C (A. H. Haines, Carbohydr. Res. 21, 99 (1972)).

¹⁶⁾ C. L. Stevens, K. Nagarajan und T. H. Haskell, J. Org. Chem. 27, 2991 (1962).

¹⁷⁾ F. Arcamone, W. Barbieri, G. Franceschi, S. Penco und A. Vigevani, J. Amer. Chem. Soc. 95, 2008 (1973).

Tab. 1. Rel. Intensitäten der Schlüsselionen bei der GC/MS-Fragmentierung der Di-O-TMS-Derivate von 6

Zuordnung <i>m/e</i>	B ₁ 232	E ₁ 159	H ₁ 116	H ₁ - CH ₃ 101	
I ^{a)} (furanoid)	<1	41	5	6	
II ^{a)} (furanoid)	<1	49	7	5	
III (pyranoid)	5	9	100	49	
IV (pyranoid)	5	2	100	47	

^{a)} Bez. auf *m/e* = 73, 100%.

enten (4-OH oder 5-CH₃) axial orientiert ist, während in der C₁'-Konformation der pyranoiden Amicetose beide Substituenten äquatorial stehen.

Den erheblichen Anteil von Furanosen im Tautomeriegleichgewicht von 2-Desoxy- und 3-Desoxyaldosen führen *Angyal* und *Pickles*¹⁸⁾ auf fehlende Hinderung ekliptischer Substituenten, insbesondere des 3-OH und der Seitenkette zurück. Diese Deutung ist eine gute Erklärung für die Existenz auch furanoider Rhodinose und Amicetose.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. F. Micheel danken wir für eine wertvolle Diskussion, Herrn Dr. H. Luftmann für die Durchführung der GC/MS-Messungen und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie dem *Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* für Mittel, die bei dieser Arbeit verwendet wurden.

Experimenteller Teil

Spektren: IR-Spektrometer 177 (Perkin-Elmer), Kernresonanzspektrometer HA 100 (Varian), Massenspektrometer SM-1-B (Varian MAT). – Drehwerte: Polarimeter 141 (Perkin-Elmer). – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heizmikroskop.

trans-4,5-Epoxy-DL-threo-hex-2-ensäure (2): 33.6 g *trans,trans*-Hexa-2,4-diensäure (Sorbinsäure) (1) werden in 300 ml Chloroform mit 50 ml 40proz. Peressigsäure in Eisessig und 2 g Natriumacetat bei max. 25°C gerührt. Nach ca. 2 d werden nochmals 10 ml 40proz. Peressigsäure zugegeben, und nach weiteren 48 h wird die überschüssige Persäure mit Na₂SO₃ zerstört. Nach dem Filtrieren wird bei möglichst tiefer Temp. i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und filtriert. Nach dem Eindampfen: Ausb. 29 g (76%). Für analytische Zwecke wird ein Teil 2 an Kieselgel <0.063 (Merck) mit Diisopropyläther/Chloroform/Eisessig (6:3:1) gereinigt. Kristalle beim Eindampfen. Schmp. 84–85°C (Lit.^{11b)}; 85–86°C).

NMR (100 MHz, CDCl₃): d δ = 1.32 ppm (CH₃); m 2.8–3.0 (5-H); dd 3.14 (4-H); d 6.06 (2-H); dd 6.76 (3-H); s 10.98 (CO₂H); *J*_{5,6} = 5.5, *J*_{4,5} = 3.0, *J*_{3,4} = 6.7, *J*_{2,3} = 15.6 Hz.

C₆H₈O₃ (128.1) Ber. C 56.24 H 6.29 Gef. C 56.21 H 6.29

trans-2,3,6-Tridesoxy-DL-erythro-hex-2-enonsäure (3): 7.0 g 2 (Rohprodukt) werden in 400 ml Wasser mit 30 ml 2N H₂SO₄ über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit 2N NaOH neutralisiert^{11b)}. Nach dem Eindampfen (<30°C) wird mit Aceton extrahiert und der Rückstand des Extrakts mit trockenem Äther gewaschen. Farblose Kristalle beim Verreiben mit

¹⁸⁾ S. J. Angyal und V. A. Pickles, Aust. J. Chem. 25, 1695 (1972).

absol. Aceton, die sich an der Luft sofort dunkelbraun färben. Für die präparativen Arbeiten genügt sirupöses **3**. Ausb. 5.6 g (70%).

NMR (100 MHz, CDCl_3): s $\delta = 3.69$ ppm (4-OH, 5-OH, CO_2H); d 6.05 (2-H); dd 6.65 (3-H).
 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$ (146.1) Ber. C 49.31 H 6.90 Gef. C 49.07 H 6.70

2,3,6-Tridesoxy-DL-erythro-hexonsäure- γ -lacton (**5**): 5.8 g **3** werden in 150 ml Wasser/Methanol (1:1) mit 500 mg Pd/C (10proz.) bei 4 at H_2 innerhalb 10 min hydriert. Anschließend wird filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird 20 min in ca. 20 ml Eisessig auf dem Dampfbad erhitzt. Nach erneutem Eindampfen wird der Rückstand scharf getrocknet und an Kieselgel <0.063 (Merck) mit Benzol/Dioxan (2:1) gereinigt. Farblose Flüssigkeit. Ausb. 3.9 g (75%).

IR (NaCl): 3435 (OH), 1765 cm^{-1} (CO). – NMR (100 MHz, CDCl_3): d $\delta = 1.18$ ppm (CH_3); m 2.0–2.7 (2,2', 3,3'-H); s 3.18 (5-OH); dq 4.11 (5-H); dt 4.42 (4-H); $J_{5,6} = 6.5$, $J_{4,5} = 3.5$, $J_{3,4} = J_{3',4'} = 6.5$ Hz. – MS: $m/e = 130$ (1%, M^+), 115 (3), 85 (100, $\text{M} - (\text{CHOH} - \text{CH}_3)^{11}$).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ (130.1) Ber. C 55.37 H 7.75 Gef. C 54.75 H 7.70

2,3,6-Tridesoxy-DL-erythro-hexose (Amicetose) (**6**): Zu 2.8 g **5** in 70 ml frisch über LiAlH_4 dest. Tetrahydrofuran werden im N_2 -Strom und unter Rühren bei -30°C 45 ml 20proz. Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan getropft. Nach 1.5 h bei -30°C und 1 h bei -20°C werden bei gleicher Temp. 4.2 ml Wasser in 15 ml Methanol zugegeben. Es wird auf Raumtemp. erwärmt, von ausgefallenem Aluminiumhydroxid abfiltriert, der Rückstand gut mit Aceton gewaschen und das Filtrat eingedampft. Farblose Flüssigkeit nach Chromatographie an Kieselgel <0.063 (Merck) mit Diisopropyläther/Aceton/Chloroform (2:4:1). Ausb. 1.88 g (67%).

IR (NaCl): 3380 cm^{-1} (OH). – NMR (100 MHz, CDCl_3): 2d $\delta = 1.13$ ppm (CH_3); m 1.7–2.1 (2,2', 3,3'-H); m 3.1–4.2 (4-, 5-H, 1-, 4- bzw. 5-OH); m 5.1–5.7 (1-H); $J_{5,6} = 6.0$ Hz.

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$ (132.2) Ber. C 54.53 H 9.15 Gef. C 54.61 H 9.47

2,3,6-Tridesoxy-DL-erythro-hexose-2,4-dinitrophenylhydrazon (**7**): 250 mg **6** in 30 ml Wasser werden bei 50°C zu 300 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 50 ml 2 N HCl gegeben. Nach ca. 1 h: Abscheidung gelber Kristalle. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Methanol Schmp. 151–153°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$ (312.3) Ber. C 46.15 H 5.16 N 17.94 Gef. C 45.84 H 5.23 N 17.77

GC/MS-Messungen an Amicetose (**6**): **6** wird mit *N*-Methyl-*N*-(trimethylsilyl)trifluoroacetamid 30 min bei 60°C im abgeschlossenen Rohr silyliert. Messungen an einer GC/MS-Kombination Varian MAT 111. GC-Trennungen an 4% Carbowax 20M auf Chromosorb W (100–120 mesh). Glassäule 1.7 m \times 2 mm i. D. Trägergas: 40 ml N_2 /min. Injektortemp. 200°C . Temperaturprogramm: Start 60°C , $1^\circ\text{C}/\text{min}$. Trenner und Einlaßleitung: 250°C . Elektronenstoßdetektor 20eV. MS-Ionenquelle 80eV.

Retentionszeiten (min): I 6.9, II 7.7, III 8.1, IV 8.7.

[319/75]